

近年中国肾综合征出血热流行病学研究进展

吴光华

现将近年我国肾综合征出血热(HFRS)流行病学研究概况作一介绍。

1. HFRS 疫区分布: HFRS 的病原体为汉坦病毒(Hantavirus, HV)。我国 HFRS 除青海、新疆未发现病例外(但新疆从褐家鼠——*Rattus norvegicus* 检出 HV)其余省(区、市)均曾有过病例报道。1950~2001 年我国 HFRS 共发病 140 余万例,发病多的省有山东、湖北、陕西、浙江、安徽、黑龙江、湖南、江西等^[1-3]。发病居前五位的省 1999、2000 年均均为山东、黑龙江、河北、辽宁、陕西;2001 年为山东、河北、黑龙江、陕西、辽宁。

2. HFRS 疫情动态: 全国 1980 年发病 3 万例,1983 年增至 8.5 万,1986 年最多达 11.5 万,1987~1990 年降为 6.5 万、5.1 万、4.0 万和 4.0 万例。20 世纪 90 年代除 1994、1995 年为 6.0 万和 6.2 万例外,其余年份均为 4 万余例^[1-3]。1999~2001 年 HFRS 发病数分别为 48 756 例、37 814 例、33 826 例。全国平均病死率 50 年代为 8.2%、60 年代为 10.7%、70 年代为 8.2%、80 年代为 3.1%,1992 年已降至 2% 以下,1996 年以来均在 1% 左右。

3. HFRS 宿主动物: HV 具有多宿主性,每一血清型 HV 各有其主要(或原始)的宿主鼠种。迄今全世界已发现 173 种陆栖脊椎动物自然感染 HV,我国已发现有 67 种。在我国经研究确证的主要(原始)宿主鼠种为野栖的黑线姬鼠(*Apodemus agrarius*)和以家栖为主的褐家鼠。林区的大林姬鼠(*Apodemus peninsulae*)和实验用大白鼠(*Rattus norvegicus albinus*)在特定条件下,也可成为本病的主要传染源^[1-3]。我国 HFRS 疫区小型脊椎动物携带 HV 数量构成见表 1。

表1 我国 HFRS 疫区小型脊椎动物携带 HV 数量构成

野外	携带率(%)	居民区	携带率(%)
黑线姬鼠	79.75	褐家鼠	70.10
大仓鼠	5.14	大白鼠	12.57
黄毛鼠	3.43	小家鼠	7.05
褐家鼠	2.18	黄胸鼠	5.71
黄胸鼠	1.87	黑线姬鼠	3.05
黑线仓鼠	1.87	其他小动物	1.52
小家鼠	1.40		
其他小动物	4.36		

家猫和家猪可从其排泄物排毒。流行病学研究表明,养猫及养猪户 HFRS 感染率和发病率明显较高,提示这两种家

畜可能成为传病给人的扩散宿主。

4. HFRS 传播途径: 查明 HFRS 传播途径,对有针对性地采取预防措施有重要意义。长时期内,由于 HFRS 病原体未定,对传播途径的认识,主要来自人体试验和流行病学分析结果。1976 年以来,随着本病特异性检测方法——间接免疫荧光法的建立和病毒分离成功,寻找出一些敏感动物和细胞,有了判断结果的科学指标,使传播途径研究取得了明显的进展。

目前对 HFRS 传播途径存在着多种途径的看法,认为可能的传播途径有 3 类 5 种,即:动物源性传播(包括通过伤口、呼吸道和消化道 3 种途径传播)、螨媒传播和垂直传播,其中动物源性传播是主要的传播途径^[1,2,4,5]。

对 5 种 HFRS 传播途径及其意义研究的主要结果^[1,2,4,7]如下:

(1) 伤口传播: 将 HV 抗原阳性黑线姬鼠的血、尿、粪涂布于布、纸、草片上,在 pH 6.5~7.5、4~15℃ 条件下,48 h 仍有感染性;1 μ l 带 HV 鼠血或 0.5 TCID₅₀/ml HV 悬液,即可通过不显性表皮破损使实验鼠受染。以上研究结果证明鼠感染的 HV 排出体外后在外环境中仍有传染作用,微量血即可通过皮肤破伤使试鼠受染,表明通过伤口较易实现传播。因此,参加秋收人员发病率高可能与皮肤破伤受感染机会增加有关。

(2) 呼吸道传播: HV 气溶胶在(230 ± 5)ID₅₀/m³ 时,实验鼠吸入 20 min 可被感染。曾多次从大白鼠饲养室内采集的气溶胶中分离到 HV。1990 年秋收季节,在沈阳市一农村堆放稻草的草垛附近,当农民搬运时,用空气微生物采样器采样,采集到较高浓度含量的 HV 标本,收集该村打谷场上打谷者佩带的口罩,从中分离到 1 株 HV^[8]。研究结果表明 HFRS 可通过呼吸道传播,特别是在室内(如动物饲养室)或野外(如打谷场)有带毒鼠密集并大量排毒的情况下,所形成的气溶胶可经吸入感染,甚至引起流行。

(3) 消化道传播: 研究证明 HV 可通过消化道感染。特别是在水利工地、野营宿营地,野鼠常集中于伙房,如未做好预防工作,食物易被鼠排泄物污染,可通过消化道感染。

(4) 螨媒传播: 研究结果证明革螨和恙螨能自然感染、叮刺传播和经卵传递 HV;用 TCID₅₀/ml 测定,证明螨体内 HV 可经期传播并有增殖现象;从同一疫区鼠、螨、人所分离 HV 的抗原性一致,表明存在着传播关系^[7]。研究证明革螨和恙螨在鼠间传播和保持 HFRS 疫源地有较大意义,有些种类对在鼠人间传播可能也有一定的作用。

(5)垂直传播:感染HV的黑线姬鼠、褐家鼠、大白鼠孕鼠都能将HV传给胎鼠,而患HFRS的孕妇亦可将HV传给胎儿。这种垂直传播,尤其宿主动物中的垂直传播对HV在自然界的持续存在可能具有一定意义。

5.疫苗:我国先后进行了灭活疫苗、减毒活疫苗和基因工程疫苗的研究。1994年以来已成功研制出3种单价灭活疫苗:沙鼠肾细胞I型(Hantaan virus, HTNV; 汉滩型)疫苗(沙鼠苗)、乳鼠脑纯化I型疫苗(鼠脑苗)和地鼠肾细胞II型(Seoul virus, SEOV; 汉城型)疫苗(地鼠苗)。

3种HFRS单价灭活疫苗先后获卫生部生产文号。近10年疫区大量人群流行病学观察证明3种疫苗的安全性(接种反应率分别为:沙鼠苗0.03%、鼠脑苗3.40%、地鼠苗1.43%)、血清学和流行病学效果均较好,3年内保护率分别为沙鼠苗93.39%、鼠脑苗90.93%、地鼠苗97.80%^[19,20],见表2。

表2 3种HFRS灭活疫苗安全性观察

疫苗	型别	中和抗体 阳转率(%) [*]	3年内保 护率(%)
沙鼠肾细胞 (MGKC)	单价(I型) HTNV Z10株	70.00 (天元)	93.39
乳鼠脑 (PSMB)	单价(I型) HTNV LRI株	51.09	90.93
地鼠肾细胞 (GHKC)	单价(II型) SEOV L99株	78.36	97.80

* 基础免疫14d后结果

研究结果表明,接种对象应以HFRS高发流行区的高危人群(与鼠类及野外疫源地接触多的人员)为重点,选用与当地流行的HFRS型别相同的疫苗。接种于上臂三角肌内,不宜作皮下注射。注射3针(0、14、28天),每次注射1ml。一年后用新制同型疫苗加强免疫一次,以提高抗体水平,保持足够的免疫力。据报告^[11],基础免疫后6年内,对人群保护率仍在92%以上。疫苗注射应在流行高峰季节开始前一个月完成。

近年来,我国又成功地研制出HFRS沙鼠肾细胞双价灭活疫苗^[11],2000年在山东HFRS混合型疫区对10787人采用基础免疫2针(0、14天)半年加强1针的免疫策略,接种反应率为2.86%;中和抗体阳转率对汉滩型(76-118株)为100%,对汉城型(UR株)为89.5%;通过1年现场防病效果考核,接种组无病例,对照组(11625人)发病9例(发病率为77.4/10万),保护率100%。研究证明,HFRS沙鼠肾细胞双价灭活疫苗基础免疫2针(0、14天各注射1ml),半年后加强1针,现场和实验室结果证实安全有效,在混合型疫区和疫区性质尚未明确的地方可以选用。减毒活疫苗及基因工程疫苗研究也取得了一定进展,但都处在临床前研究阶段。

6. HFRS 预防策略:

(1)环境治理:改造环境,经常搞好室内外卫生,保持整洁,无鼠洞,加强粮秣、食品、饲料、厨余、垃圾、粪便的管理,以断绝鼠粮,清除鼠、病原微生物、媒介的栖息和孳生繁殖条

件。

(2)灭鼠防鼠:灭鼠应加强领导,全面规划,查清鼠情(种类、密度、组成等),分片包干,大面积同时进行。以毒饵法为主,每年在流行季前进行2次突击灭鼠,将家鼠密度控制在1%以下,野鼠密度控制在3%以至1%以下。经常做好防鼠工作。

(3)预防接种:对高发疫区和其他疫区的高危人群应大力推行疫苗接种。

(4)个人防护:不直接用手接触鼠类及其排泄物。田间作业人员应穿鞋,扎袖口、裤脚口,衣服高挂,不坐卧草地和草堆,注意保护皮肤,如有破伤及时消毒包扎。在打谷场脱粒时应戴口罩。

7. 部队HFRS流行事例与防病经验:

南京军区驻安徽城西湖和丹阳湖两农场部队,自1966年进入湖区执行生产任务后,即遭到HFRS的严重威胁。从1966~1971年6年间两农场共发病1229例,死亡42例。1970年大流行时,仅城西湖农场即发病462例,死亡29例。在调查研究的基础上,从1971年12月开始,在两农场开展了以灭鼠为主的预防措施,采取“大面积、药物为主、交替用药、反复灭”的灭鼠方法,使野外黑线姬鼠密度由灭鼠前的15%~30%迅速下降到2%以至1%以下,发病随之明显减少,有的年份还不发病,有效控制了流行^[12]。

武汉军区湖北沉湖农场、广州军区湖南南湾湖农场^[13]亦为以黑线姬鼠为主的HFRS疫源地,70年代经采用大面积灭鼠方法,均大幅度降低了鼠密度,控制了HFRS的流行。

1982年5~6月,在吉林省和龙县长红林场某修路部队中,爆发了一起HFRS流行,发病106例,发病率为25.5%。在驻地帐篷内外捕鼠,用间接免疫荧光法检测鼠肺,结果从大林姬鼠和棕背(*Clethrionomys rufocanus*)检出了HV抗原,前者阳性率为21.1%(12/47),后者为12.5%(2/16)。据此,确定这两种鼠是这次HFRS爆发的传染源^[12,14]。

1991年10月至1992年2月,北方某舰船发生一起HFRS爆发性流行。该舰船有105名乘员,经流行病学调查、临床表现、实验室检查确定为HFRS27例。发病期间在舰船上捕到26只褐家鼠,检测鼠肺标本HV抗原阳性12只,阳性率为46.2%。通过调查,认为食物被鼠污染可能是本次爆发性流行的主要传播途径。经卫生整顿,大力灭鼠,加强饮食卫生管理后疫情得到控制^[16]。

驻陕西空军某部1967年发生首例HFRS病人,1975年出现流行,1975~1995年累计发病250例,死亡26例。捕鼠检测鼠肺,HV抗原阳性率:黑线姬鼠为8.5%,黄胸鼠(*R. flavipectus*)为9.5%,褐家鼠为1.4%。通过灭鼠,有效降低了鼠密度,部队HFRS发病率由28.9/10万降至5.0/10万,病死率由30.8%降至0^[16]。

山东省部队驻地HFRS流行病学调查研究结果表明,驻地是以家鼠型为主的家、野鼠型混合型疫区;病人中家鼠型占91.48%、野鼠型占7.21%,全年各月均有发病,发病高峰期

鼠型为3~6月份、野鼠型为11月至次年2月,传播途径以鼠污染食物和鼠源性接触为主;灭鼠防鼠是预防 HFRS 的主导措施^[17]。

8. 需进一步研究的问题^[1,18]:

(1) 疫源地分型:不同类型疫源地在流行特征、宿主种类、临床表现及病死率、控制与预防措施均有所不同,因此,准确分型具有重要意义。早年 HFRS 疫源地分型方法主要根据流行季节和宿主动物,但不够准确,需要进一步采用病原学和血清学方法。

(2) 新的血清型 HV:查清新的血清型 HV 以及新 HV 感染临床型的存在。可结合监测,从不同种类动物分离 HV,进行血清学和基因分型检测,并结合临床和流行病学调查进行研究。

(3) 宿主动物和传染源:查清与人群关系密切的家畜、家禽感染 HV 情况,所带 HV 的毒力及排泄物排毒情况,确定其在传播 HFRS 中的作用。

(4) 传播途径:加强现场多途径的综合性调查研究,以查明两型 HFRS 在鼠间尤其是鼠人间的传播途径及在不同情况下的主要和次要传播途径。

(5) 早期分型诊断及监测方法:建立及推广适合在基层单位使用的特异、敏感、快速、简便的早期分型诊断及监测的方法,例如斑点 ELISA、HI、RPHI 及 RT-PCR。

(6) 疫苗预防:改进现有灭活疫苗,提高其免疫效力和稳定性,降低其不良反应,减少接种针次及完善其免疫策略。同时加强研制减毒活疫苗及基因工程疫苗,为疫苗的更新换代做准备。

(7) 防制对策:继续坚持以灭鼠防鼠为主的综合性预防措施,同时对高发区和其他疫区的高危人群推广疫苗接种。

(8) 流行病学监测:应经常进行监测,以掌握疫情动态,做好预防工作。主要内容包括:人间疫情监测主要为全年各月发病数、发病率等,鼠间疫情监测为鼠种组成、鼠密度、鼠带病毒率和抗体阳性率、HV 型别等。

参 考 文 献

- 1 宋干. 新中国流行性出血热防治研究的主要成就. 中华流行病学杂志, 2000, 21: 378-382.
- 2 宋干, 主编. 流行性出血热防治手册. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 30-120.
- 3 陈化新. 中国肾综合征出血热监测. 中华流行病学杂志, 2002, 23: 63-66.
- 4 中华人民共和国卫生部. 全国流行性出血热防治方案. 见: 宋干, 主编. 流行性出血热防治手册. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998. 270-287.
- 5 总后勤部卫生部. 流行性出血热防治方案. 人民军医, 1989, 9: 18-24.
- 6 张云, 陶开华, 赵学忠, 等. 流行性出血热传播途径的研究. 中华预防医学杂志, 1994, 28: 132-135.
- 7 张云, 朱进, 邓小昭, 等. 革螨、恙螨传播肾综合征出血热病毒的实验研究. 中华流行病学杂志, 2001, 22: 352-354.
- 8 车风翔, 李劲松. 流行性出血热的流行病学及防治. 见: 车风翔, 主编. 肾综合征出血热的传播及预防. 北京: 中国大百科全书出版社, 1996. 270-273.
- 9 陈化新, 翁景清, 宋干, 等. 肾综合征出血热疫苗预防效果和免疫策略研究. 中国公共卫生, 1999, 15: 561-564.
- 10 肖春惠, 杨占秋. 汉坦病毒研制进展. 中国病毒学, 2001, 16: 299-303.
- 11 陈化新. 中国肾综合征出血热疫苗大规模应用研究. 中华流行病学杂志, 2002, 23: 145-147.
- 12 陈友绩, 于光烈. 流行性出血热. 见: 朱克文, 高显忠, 龚纯, 主编. 中国军事医学史. 第 1 版. 北京: 人民军医出版社, 1996. 540-541.
- 13 周培盛, 朱立德, 蔡恒正, 等. 南湾湖部队农场肾综合征出血热流行病学调查. 中国公共卫生, 1996, 12: 94.
- 14 蔡增林, 李忠义, 刘江秋, 等. 大林姬鼠为传染源的肾综合征出血热特征的研究. 中国公共卫生, 1997, 13: 333.
- 15 张金柱, 林九慧, 白志诚, 等. 一起舰船上流行性出血热爆发流行的调查报告. 人民军医, 1993, 13: 18-19.
- 16 赵斌成, 王淑敏. 空军某部出血热防治工作的现状与展望. 解放军预防医学杂志, 1997, 15: 138-139.
- 17 杨占清, 苗仲水, 刘运喜, 等. 山东省部队驻地流行性出血热流行病学调查与预防对策的研究. 中华流行病学杂志, 2000, 21: 30-33.
- 18 吴系科. 肾综合征出血热流行病学研究进展、问题与展望. 中华预防医学杂志, 1999, 33: 262-264.

(收稿日期 2002-09-10)

(本文编辑: 尹廉)

· 消息 ·

全国霍乱、伤寒病原分析与检测研讨会纪要

2003 年 1 月 19~21 日, 由中国疾病预防控制中心(疾控中心)疾病控制处领导、疾控中心传染病预防控制所组织, 并由广西壮族自治区疾病预防控制中心承办, 在广西南宁召开了“全国霍乱、伤寒病原分析与检测研讨会”。26 个省、市、自治区的疾病预防控制中心以及部分省市出入境检验检疫局共九十多名代表(其中正式代表七十多名)参加了会议。会议中讨论了病原学监测在整个监测工作中的意义和作用、开展病原学监测的策略、基本原则与方法, 一些专家作了有关研究的进展报告, 部分省份的代表报告了近几年开展的霍乱和伤寒分子流行病学监测分析工作的结果。会议上提出了建立霍乱、伤寒菌株信息库和开展霍乱伤寒病原监测网络(项目)的设想, 为此会议分组进行了热烈的讨论。此次研讨会强调了病原分析和病原监测在霍乱、伤寒预防控制中的作用, 将来随着病原监测的广泛开展, 能够为霍乱、伤寒的监测提供更多更深入的信息, 与流行病学监测相结合, 能对爆发流行监测做出更准确和实质性的分析, 从而进一步提高我国霍乱、伤寒监测的水平。

中国疾病预防控制中心传染病预防控制所